



中国中药杂志

China Journal of Chinese Materia Medica

ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

## 《中国中药杂志》网络首发论文

题目： 关于藏药新药注册监管策略的思考  
作者： 梁丹, 边巴次仁, 于江泳, 唐健元, 周跃华, 华桦, 陈维武, 艾彦伶, 周刚, 张磊, 王停, 张永文, 邹冲, 梁伟雄, 夏结来, 赵耐青, 孙晓波, 魏玮, 王保和, 丁红, 王国辰, 普穷次仁, 格桑平措, 王国强  
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220627.601  
收稿日期: 2022-05-04  
网络首发日期: 2022-06-30  
引用格式: 梁丹, 边巴次仁, 于江泳, 唐健元, 周跃华, 华桦, 陈维武, 艾彦伶, 周刚, 张磊, 王停, 张永文, 邹冲, 梁伟雄, 夏结来, 赵耐青, 孙晓波, 魏玮, 王保和, 丁红, 王国辰, 普穷次仁, 格桑平措, 王国强. 关于藏药新药注册监管策略的思考[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20220627.601>



**网络首发:** 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认:** 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 关于藏药新药注册监管策略的思考

梁丹<sup>1#</sup>, 边巴次仁<sup>5#</sup>, 于江泳<sup>2✉</sup>, 唐健元<sup>1✉</sup>, 周跃华<sup>3</sup>, 华桦<sup>4</sup>, 陈维武<sup>5</sup>, 艾彦伶<sup>1</sup>, 周刚<sup>3</sup>, 张磊<sup>6</sup>, 王婷<sup>7</sup>, 张永文<sup>8</sup>, 邹冲<sup>9</sup>, 梁伟雄<sup>10</sup>, 夏结来<sup>11</sup>, 赵耐青<sup>12</sup>, 孙晓波<sup>13</sup>, 魏玮<sup>14</sup>, 王保和<sup>15</sup>, 丁红<sup>1</sup>, 王国辰<sup>16</sup>, 普穷次仁<sup>17</sup>, 格桑平措<sup>17</sup>, 王国强<sup>16</sup>

(1.成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 2.国家药品监督管理局, 北京 100037; 3.国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 4.四川省中医药科学院转化药理与临床应用研究所, 四川省中医药转化医学中心, 四川省道地药材系统开发工程技术研究中心, 四川省道地药材形成原理与品质评价工程研究中心, 国家中医药管理局中药质量生物评价重点实验室, 四川 成都 610041; 5.西藏宇正健康科技有限公司, 西藏 拉萨 850000; 6.上海中医药大学, 上海 201203; 7.北京中医药大学, 北京 100029; 8.南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 9.江苏省中医院, 江苏 南京 210004; 10.广东省中医院, 广东 广州 510120; 11.中国人民解放军空军军医大学, 陕西 西安 710038; 12.复旦大学, 上海 200433; 13.中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100094; 14.中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 15.天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150; 16.中华中医药学会, 北京 100029; 17.西藏自治区藏医院, 西藏 拉萨 850002)  
\*通信作者 于江泳, 博士, 主任药师, 主要从事中药监管科学研究, E-mail: yujiangyong@aliyun.com; 唐健元, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事药品监管科学、中医药肿瘤防治及临床研究和评价, E-mail: tangjianyuan163@163.com

**摘要** 藏族医药是我国传统医学的重要组成部分, 有其独特的理论经验和治疗优势。在“传承精华, 守正创新”的发展背景下, 监管部门也应针对藏族医药的特点给出清晰合理的导向, 探索符合藏族药物特色的注册管理机制, 建立并完善药品质量控制、临床验证与评价的标准体系, 加快藏族药物新药研发和成果转化。该文立足药品供给侧改革的需求, 基于藏族医药与新药研发现状, 针对当前藏族药物新药注册监管所面临的困惑进行思考并提出建议, 希望有助于藏族药物新药注册监管策略的完善和民族药产业的高质量发展。

**关键词** 藏药; 药品注册; 监管; 医院制剂; 人用经验

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220627.601

## Reflections on the Supervision Strategies of New Tibetan Medicine Registration

LIANG Dan<sup>1#</sup>, PEMBA Tstring<sup>5#</sup>, YU Jang-yong<sup>2✉</sup>, TANG Jan-yuan<sup>1✉</sup>, ZHOU Yue-hua<sup>3</sup>, HUA Hua<sup>4</sup>, CHEN Wei-wu<sup>5</sup>, AI Yan-ling<sup>1</sup>, ZHOU Gang<sup>3</sup>, ZHANG Lei<sup>6</sup>, WANG Ting<sup>7</sup>, ZHANG Yong-wen<sup>8</sup>, ZHOU Chong<sup>9</sup>, LIANG Wei-xiong<sup>10</sup>, XIA Jie-lai<sup>11</sup>, ZHAO Nai-qing<sup>12</sup>, SUN Xiao-bo<sup>13</sup>, WEI Wei<sup>14</sup>, WANG Bao-he<sup>15</sup>, DING Hong<sup>1</sup>, WANG Guo-chen<sup>16</sup>, PUQIONG Tstring<sup>17</sup>, KELSNG Phuntsok<sup>17</sup>, WANG Guo-qiang<sup>16</sup>

(1.Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075,China; 2.National Medical Products Administration, Beijing 100037, China;3.Center for Drug Evaluation NMPA, Beijing 100022, China;4.Institute of Translational Pharmacology and Clinical Application, Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Traditional Chinese Medicine Translational Medicine Center, Sichuan Provincial Genuine Medicinal Material System Development Engineering Technology Research Center, Sichuan Provincial Engineering Research Center for Formation Principle and Quality Evaluation of Authentic

收稿日期: 2022-05-04

基金项目: 澳门特别行政区科学技术发展基金项目(SKL-QRCM[UM]); 青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号); 中华中医药学会2022年第一批青年求实项目(2022-QNQSJGL-02)

作者简介: 梁丹, E-mail: azhouyinxin@163.com; #边巴次仁, 高级工程师, 41718538@qq.com

网络首发时间: 2022-06-30 15:26:54 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20220629.1510.002.html>

Medicinal Materials, State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of Biological Evaluation of Traditional Chinese Medicine Quality, Chengdu 610041, China; 5.Tibet Yuzheng Health Technology Co., Ltd, Lhasa 850000, China;6.Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;7.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;8.Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210014, China;9.Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Nanjing 210004, China;10.Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510120, China;11.People's Liberation Army Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China;12.Fudan University, Shanghai 200433, China;13.Institute of Medicinal Plants, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100094, China;14.Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;15.The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;16.China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;17.Tibet Autonomous Region Tibetan Hospital, Lhasa 850002, China)

**Abstract** Tibetan medicine is an essential part of traditional medicine in our country and has its unique theoretical experience and therapeutic advantages. Under the development background of "inherit the essence, keep innovate", the supervision department should give clear and reasonable guidance according to the characteristics of Tibetan medicine, establish and improve the standard system of quality control, verification and evaluation, accelerate the new pharmaceutical research and commercialization of achievements. Based on the needs of drug supply-side reform and the current situation of Tibetan medicine and new pharmaceutical research, this dissertation ponders and provides suggestions on the confusion faced by the current Tibetan medicine new drug registration supervision, hoping to contribute to the Tibetan medicine new drug registration supervision strategy and high-quality development of Tibetan medicine industry.

**Key words** Tibetan medicine; drug registration; supervision; hospital preparation; human use experience

藏族医药学（简称藏医药学）是中华文明和祖国传统医学的重要组成部分，它在总结民间医疗经验的基础上吸收了中医学、印度医学和波斯医学的精华，逐步形成具有自己独特理论体系和民族特色的医学体系，在心血管系统疾病、肝胆系统疾病、呼吸系统疾病和疑难杂症方面有着特殊的疗效<sup>[1]</sup>。自 1949 年以来，国家一直高度重视并大力支持包括各民族医药在内的中医药事业发展，《中华人民共和国中医药法》《中医药发展战略规划纲要（2016—2030 年）》《“十三五”促进民族地区和人口较少民族发展规划》等政策法规，都将发展中医药和民族医药列为重点任务。

自 2015 年药品审评审批改革以来，药品供给侧改革提出新药研制要以临床价值为导向去开发更多满足临床需求的好药。2020 年国家药品监督管理局新颁布实施的《药品注册管理办法》<sup>[2]</sup>（国家市场监督管理总局令第 27 号）和《中药注册分类及申报资料要求》<sup>[3]</sup>（国家市场监督管理总局 2020 年第 68 号）明确指出，中药审评将建立中医理论、人用经验和临床试验三证据结合的审评体系，这对未来包括藏药在内的民族药新药研发有一定的指导意义。在此背景下，如能对包括藏医药在内的其他民族医药给予更为精准的监管指导，使之更好地融入国家发展战略重大部署与规划就显得尤为重要。

2020 年 12 月《中共西藏自治区委员会关于制定国民经济和社会发展“十四五”规划和二〇三五年远景目标的建议》指出推动高原优势产业加快发展和科技创新驱动发展中均提及藏族医药（简称藏医药）。藏医药同中医药类似的共性问题不在本文重复赘述，笔者将主要围绕藏医药的特点及其新药开发中的特殊问题进讨论，并就目前藏族药（简称藏药）新药注册监管中存在的问题进行分析建议，以期广大业内专家与监管机构来共同探讨民族药研发注册监管策略。

## 1 藏医药及其新药研发现状

藏医药在对疾病的认识、用药规律、药物剂型、给药方式等方面具有独到的理论体系和实践经验。通过“五源学说、三因学说、寒热学说”理论体系去认识和治疗疾病，在长期的临床实践中提出藏医药治疗需结合人体生物节律和四时气候规律给药的指导思想<sup>[4]</sup>。例如，根据人体内“隆”“赤巴”“培根”三因异常情形和各种疾病“蓄积”“发作”“平息”的时轮规律，藏医认为晚间或凌晨应服用治疗“隆病”的药，中午或午夜需服用治疗“赤巴”的药，早晨或傍晚可服用治疗“培根”的药，采取早（温）、中（凉）、晚（安）的组合用药模式，这种时辰给药是传统藏医体系里面最具特色之处<sup>[5]</sup>。除此之外，藏医临床用药还存在如下特点：一是藏药的日服生药量小，大多数藏药复方的日服生药量仅为 1~2g，1 次/d，一些含有贵细药材的藏药复方则 3~5d 才服用 1 次，1 次 1g；二是藏药多采用药材生粉

直接入药，如丸散剂，很少采用汤剂煎煮服用；三是藏医基于多年临床经验对药材特殊炮制工艺的把控以及对药物获益风险的评估，常使用矿物药和动物药，其中可能涉及重金属或毒性药材<sup>[6]</sup>，但通常服用剂量很小且中病即止。

自 2007 年版《药品注册管理办法》倡导“新药要新、改剂要优、仿制要同”的注册监管理念以来，中药新药研发和申报逐渐回归理性，期间除 2014 年按照中药注册分类 6 获批的藏药新药“然降多吉胶囊”外，近 10 年来没有其他藏药新药的问世<sup>[7]</sup>。“然降多吉胶囊”处方源自名老藏医的临床经验方，其当时的临床研究策略是采用类似中药新药“病证结合”（即西医病加中医证）研究模式。这种研究模式对当时的藏药新药临床研究起到了很好的规范和科学指引，但不可否认的是二者在理论体系和临床实践中毕竟存在一定差异，因此若非得以中医证去评估藏药新药可能会“削足适履”，脱离藏医药理论的指导也会使藏药新药特色与疗效优势难以精准呈现。有鉴于此，藏医药理论基础和临床实践特点需要在相关新药研究评价时认真思考并作进一步优化。

虽然过去的几十年里藏医药产业取得了长足进步，但仍面临不少瓶颈和短板，一是囿于高原气候和高原植物的再生周期，野生藏药材资源现状不容乐观，质量标准仍需加强和完善；二是藏医药知识体系的社会科普程度不够；三是藏医药基础研究薄弱，自主创新能力不足；四是藏药生产企业普遍存在规模小，技术人才缺乏，生产技术落后等问题。为促进产业可持续发展和高质量发展，本文将主要围绕藏药注册监管进行思考和讨论。

## 2 藏药注册监管现状及问题

### 2.1 藏药材资源与标准的问题

由于青藏高原高寒、高海拔和干旱的气候条件，野生药材生长周期长且产量低，再加上掠夺采挖，使得一些多年生特有药材资源产量急剧下降<sup>[8]</sup>，如冬虫夏草、手参、龙胆花、甘松、独一味、红花绿绒蒿、雪莲花、狭叶红景天等，价格日渐高企，甚至出现部分常用藏药材的短缺而直接影响到藏医临床使用。

其次，藏医药在发展过程中因受到区域环境和交通不便的限制，发展出不同学术流派，如北方学派和南方学派<sup>[9]</sup>。不同地区的藏医药专家（主要分布在西藏、青海、四川、甘肃和云南等地方）对某些藏药材基原的认识上也存在分歧，“同名异物”和“同物异名”现象较为普遍。如“唐冲”经考证包括茄科山莨菪属 *Anisodus*、马尿泡属 *Przewalskia*、天仙子属 *Hyoscyamus*、曼陀罗属 *Datura* 等植物，类似还有蒂达、聂哇、赛玛、达里等<sup>[10]</sup>。2013 年版《西藏自治区藏药材标准》、2010 年版《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）<sup>[11]</sup>和 1995 年版的《中华人民共和国卫生部药品标准 藏药第一册》中有标准收载的药材品种约 293 种，全部或部分基原与历版《中国药典》中收载基原相同的品种约 167 种，但仍有一部分藏药材基原尚未统一。此外，藏药中还长期使用从印度、尼泊尔等国进口的药材，如诃子、毛诃子、余甘子、肉豆蔻、沉香、草果、紫檀等<sup>[12]</sup>。由于不同地区的藏药材基原差异较大，且考证难度高等问题，2010 年，国家药品监管机构组织成立了“藏药标准提高协调委员会”，并召开了多次藏药标准协调工作会议，对不同藏区所用药材基原问题进行研究和协调。

第三，在藏药材标准的建立和完善过程中少有提及建立藏药材饮片标准，或是把饮片标准和原药材标准混为一谈<sup>[13]</sup>。《药品管理法》（2020 年）第四十四条规定：“中药饮片应当按照国家药品标准炮制；国家药品标准没有规定的，应当按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范炮制”。目前西藏甘露藏药股份有限公司开展了一些藏药材人工繁育和仿野生种植，因此，是否需要建立藏药饮片标准也值得行业和管理部門思考。

### 2.2 藏药传承与创新的问题

传统藏医临床会使用一些经复杂特殊炮制工艺而成的藏药，例如，“佐太”（藏语‘仁青欧曲佐珠钦木’的简称，亦称“佐塔”）是历代名藏医通过对剧毒水银特殊炮制加工成的药品，除去汞外还含有 8 种金属、8 种矿物和数百种原辅料<sup>[14]</sup>，其制作工艺是一种极具代表性的藏药传统特殊炮制技术，已被

我国申请为世界非物质文化遗产。现在能够掌握“佐太”传统炮制技艺的工匠在我国西藏、青海、四川等地区仅有几十人，而且由于民族地区地广人稀、交通不便，加上牧民的游牧习性，生产场地无法固定，质量控制有一定困难<sup>[15]</sup>。此外，藏药制剂里常用一些“毒性”药材和重金属，虽然大部分作为医院制剂已成为临床常用或急救必备药品，但由于相关研究的缺乏，其配伍合理性和作用机制的科学性向公众解释还不够，若其安全性得不到释疑，将影响藏药的长远发展<sup>[17]</sup>。

### 2.3 藏药临床研究转化的问题

临床研究是新药转化的关键环节。目前，我国藏医医疗机构中仅有青海省藏医院和西藏自治区藏医院 2 家机构具有开展药物临床试验的资质，这也成为制约藏医药发展的关键瓶颈，同时因为临床转化能力建设的不足也带来相关人才队伍建设的缓慢。此外，由于民族地区地广人稀、交通不便等问题也增加了受试者访视难度，给藏药临床研究带来困难。

改革开放以来，西藏、青海等民族地区逐步建立起一些现代化藏药厂，例如奇正藏药、金诃藏药、西藏药业等，以药品生产质量管理规范（Good Manufacture Practice, GMP）的要求与国际接轨，把传统藏药生产和现代管理相结合，使藏药生产逐步规范化、科学化、规模化和标准化<sup>[16]</sup>。但目前仍有部分藏药制剂散落在寺院和民间生产，存在技术装备落后，配制制剂的原辅料、包装材料等管理不严的问题。

## 3 思考与建议

### 3.1 保护药材资源，建立相应标准

相对于其他传统医药产业，药材瓶颈制约了藏医药的发展。促进藏药产业健康发展，需要以保证资源可持续利用为前提，处理好保护与发展的关系。首先要解决的是产业化需求与野生药材资源之间的矛盾。对于高原地区资源稀缺和可能影响脆弱生态屏障的药材，建议鼓励生态种植、仿野生种植，解决藏药材资源短缺等问题，满足市场需求。对于无合适方法保证大规模应用的野生药材资源，可列入地方野生动植物保护名录。若是单一成份制剂建议采用化学合成方法替代传统的提取分离纯化技术。藏药的发展不能以牺牲药材资源为代价，应最大限度减轻对自然环境的破坏，达到产业发展和保护物种资源、生态平衡的目的<sup>[17]</sup>。

藏药材标准是藏药生产、使用、检验、管理部门共同遵循的法定依据。建议开展藏药材品种基原考证研究，统一药材标准，解决不同藏区药材基原不统一等问题。例如有研究者对《藏药晶镜本草》中记载的植物类藏药材进行统计整理，从“数据分析-植物分布-藏药分类”3 个角度出发，厘清常用植物类藏药材品种及其地区分布、药用部位以及海拔高度与药性之间的相关性<sup>[18]</sup>。藏药饮片是藏药材在藏医药理论指导下经炮制加工后可直接用于临床的藏药，相较成药而言在于处方配伍中可以更具灵活性和精准性。建议管理部门应研究建立藏药饮片标准，保证临床用药质量。

### 3.2 传承精华与科学监管

如前 2.2 项所述，藏药中的一些特殊药材炮制工艺传统而神秘，其炮制工艺长期以来是作为一种保密“绝技”师徒相传，“佐太”制作团队也是每次随着需方要求去现场制作，因此“佐太”流动式生产方式并不利于监管，如果能采用定点生产则更有利于“佐太”生产质量的保证和规范，并确保产品质量的可追溯性。

其次，传统藏药的制法和剂型相对落后，如何做到“传承不泥古、创新不离宗”，这在管理上要给出清晰导向。由于传统藏药多以丸散剂为主，随着民族地区的不断发展和条件改善，现代医药技术甚至是智能制造也应该不断融合到藏医药的发展中。

第三，鉴于民族地区的研究基础薄弱，建议可在关键问题上加强与内地科研院校的合作，通过学科交叉和联合攻关，加强对特殊药材的增效物质研究，从物质基础解析到毒-效、量-效以及时-效等方面去评估藏医药中有关重金属或毒性药材配伍使用的合理性。科学认知传统医药“毒”的内涵，通过研究控制有毒药材的临床风险是突破民族医药安全性发展困境的关键<sup>[19]</sup>。肖小河团队通过研究大黄“证-

量-时-毒-效”关系与安全治疗窗，首次证实了中医药“有故无殒”理论的科学性<sup>[20]</sup>，释除了公众对含大黄及蒽醌类中药安全性的疑虑。段金廛等通过研究发现“十八反”配伍关系与毒效表征<sup>[21-22]</sup>，揭示中药配伍禁忌科学实质，构建了中药配伍禁忌预警系统并服务于临床安全用药。“有毒”中药研究已被列入国家自然科学基金“十四五”第一批重大项目指南，国家科研导向将有助于进一步阐释清楚传统医药中“毒性”药材的毒效机制，为临床安全用药策略提供科学基础。

第四，在当前法规体系和产业基础下，藏药新药研发策略仍应以复方新药为主<sup>[23]</sup>，以药品研发转化为载体做好传统医籍中的有效方药和名医经验方的传承，在传承的基础上再作进一步创新。由于藏医药结合天文历算采用“内外时轮”、“依时用药”理论，分早、中、晚不同时辰组合给药来治疗疾病，有时甚至会根据病情采用“内外合治”来体现藏医学施治体系的整体性。因此，在药品注册通道的设计上有必要进一步优化，突破“一方一药”的传统模式，例如分时给药的藏医多方应用转化可以探索一系列方药同步转化的路径<sup>[24]</sup>，以寻求更加符合藏医药的临床实践情况。

### 3.3 重视人用经验，完善藏药研发技术体系

人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求，具有一定规律性、可重复性的关于藏医临床诊疗认识的概括总结，可以为接下来的临床试验提供相关性证据。自欧盟颁布实施 2004/24/EC 法令对传统草药药品实行简化注册以来，藏药 *PadmaCircosan* 胶囊是目前获批的唯一源于中国传统医药领域的复方产品，其审评过程与技术要点对传统医药复方产品的注册具有重要启示：传统医药复方产品注册的“非临床”与“临床”申报资料要点为产品安全性资料和传统应用证据，此“证据”经过质量和可信度评价后依然具有其科学价值，是欧盟成员国药品主管部门审批过程中的重要参考<sup>[25]</sup>。

笔者思考，民族地区因为人口密度低和医疗机构数字化建设薄弱是阻碍人用经验积累的重要原因，GCP 机构不足是藏药研发技术体系不完善的首要问题。因此，首先建议在全国范围内进一步遴选增加藏药 GCP 机构，吸纳培养临床研究人才，搭建全国临床研究平台。值得强调的是，藏药研发应以民族地区科研院所、高等院校、生产企业以及从事民族医药研究的非民族地区的科研院所为主。以藏药产业带动当地科研院所的研究水平，能确保在民族地区以外有一批科研团队能长期专注于民族药研究，并同时支撑民族地区科研院所来协同深入研究，避免由于科研扶持政策倾斜导致某些研究机构趋之若鹜后又浅尝辄止。其次，建议加强各级藏医医疗机构的信息化建设，并建立藏药医疗大数据中心，使藏药的前期情况能有据可查，既方便民族地区内的医院制剂调剂使用，也有利于满足后续新药转化的临床要求。例如，山南市藏医院自主研发的藏医信息系统汇集了藏医脾胃科、脑病科、治未病科等多个重点专科的藏文版门诊及住院病历，为藏医药疗效循证研究奠定了基础。再如，中国藏学研究中心藏医药研究所在大量科学数据的支撑下，通过系统研究于 2020 年成功开发出北京市首个藏医院内制剂“胆宁散”，开启了藏医药从处方到院内制剂再到新药的有益探索<sup>[26]</sup>。

考虑到藏医药的理论特点以及当地临床实践中存在的某些特殊情况，笔者建议可由省级民族药审评委员会主导藏药医院制剂技术评审，使之在往新药方向转化前积累足够的人用数据，通过观察临床获益与风险，为后续全国甚至全球市场流通做铺垫。同时，建议藏药技术评审可实行专家委员会审评制，一是在西藏、青海、四川、甘肃、云南等省区成立省级藏药评审委员会，该委员会只负责本辖区流通和使用的藏药医院制剂相关技术评审；二是由以上五省区联合组建区域藏药评审委员会，该委员会负责藏药制剂审评相关技术要求制定；三是在藏药区域评审委员会基础上，在国家新药审评机构中加强藏药审评专家队伍建设，在技术审评中充分体现藏医药特点。

### 3.4 加强生产质量管理和技术更新

目前，西藏自治区内通过 GMP 认证的藏药生产企业已发展到 18 家，能够生产 159 个藏药品种，其中获得国药准字号的有 311 个品种<sup>[1]</sup>。在此基础上，建议进一步加强民族地区藏药生产企业药品生产质量管理规范（Good Manufacture Practice, GMP）的要求。生产企业严格按照 GMP 要求生产和监管是保证公众用药安全的第一道防线。并且，对少数医院生产的院内制剂应严格按照良好药房规范（Good Pharmacy Practice, GPP）要求，配备具有相应数量和素质的专业技术人员，加强相关法律法规的培训。

目前,藏成药的生产上市必须经由符合 GMP 条件且具有一定资质的藏药生产企业来完成,但是,若产品涉及到先进制造或特殊给药技术、特殊剂型的藏药生产可不一定局限在藏药生产企业。有资质的藏药企业既能保证藏成药生产质量,又能带动当地经济发展,形成长期高效的造血功能;另一方面,藏成药的传统生产以生粉入药且大部分是丸散剂,在生产技术迭代过程中,诸如高温瞬时灭菌、超微粉碎等技术的应用可以减少微生物污染、节省药材资源和提高药物生物利用度,合理利用新工艺、新剂型有可能在拓宽藏药市场方面发挥积极作用。

### 3.5 优化医院制剂注册管理

医院制剂是中药新药的重要来源,也是民族地区医疗体系的重要保障。建议涉及藏药管理的几个省、自治区应建立藏药医院制剂管理协调机制,推荐专家组建藏药医院制剂评审委员会,审评通过的医院制剂可在辖区内的藏医医疗机构中调剂使用,也可经国家局组织藏医药专家审评批准在跨省、自治区不同辖区内的藏医医疗机构间调剂使用;经省级藏药医院制剂评审委员会审评通过的医院制剂也可以在本省非藏医医疗机构使用,积累人用经验。由于大部分的医院制剂来自藏医药名著《四部医典》中疗效和安全性确切的经典名方,如允许藏药医院制剂跨区调剂使用后,一些没有标准制剂室的医院或可直接从其他有资质的医院调剂使用,可以更好满足藏区临床用药需求。不具备生产条件的藏医医疗机构也可以委托辖区内的药品生产企业或其他医疗机构医院制剂室代加工。此外,藏医医疗机构还应同步建立藏药医院制剂的药物警戒体系,及时发现、处置药物不良反应和不合理用药,保证用药安全。

## 4 藏药上市前后的一些特殊考虑

支持藏药新药上市生产的关键性临床证据有人用经验、药品安全性研究和有效性研究三部分内容。多数拟开发藏药新药源自长期临床实践,对其人用经验的科学整理主要是体现对藏医有效性评价的支持;安全性研究可以在非藏医医疗机构中开展,通过采用与藏医医疗机构相同的给药方案去评估在非藏医医疗机构的用药安全;基于药品申办者和研制者对未来临床应用上的考虑,决定是否需要同步开展藏药对现代疾病的疗效研究,以更好地适应各类医疗机构的临床应用。尤其需要注意的是,藏药临床研究切忌在一个临床试验里回答多个不同研究目的的问题,如藏药临床疗效评价只需回答传统藏医疗效和(或)现代疾病疗效即可,不必生搬硬套中医理论作为评价内容。

拟上市的藏药新药可根据药品定位选择带适应症和不带适应症的说明书。若藏药新药拟上市说明书不需要明确具体适应症,申办者可以基于藏药新药的前期人用数据通过藏药经典名方途径进行转化。若拟上市说明书带适应症,即除了前期人用数据外,另需单独开展专门针对疾病的前瞻性 RCT 研究以评估藏药对疾病的疗效。在说明书变更时,为了更好地指导临床合理用药,基于风险提示的药品说明书修订注意事项和禁忌项等内容可以更为便捷优化的方式处理。

## 5 结语

藏医药作为我国传统医药的重要组成部分,在一些疑难杂症、重大疾病和慢性病的治疗上有独特优势。国家高度重视藏医药事业发展,主要体现在如下几个方面。①对内方面,西藏、青海、四川、甘肃、云南等五省区人民政府正在从各个层次为藏医药的发展提供政策支撑和经费保障,例如甘肃省 2021 年调整增加 25 种包含藏药的民族药纳入本省基本医疗保险范围;青海省制定藏药制剂备案管理实施细则,发布藏药材炮制方法和医疗机构制剂室验收等标准指南。②对外方面,藏医药代表性著作《四部医典》已于 2018 年通过世界记忆工程亚太地区委员会评审进入《世界记忆亚太地区名录》,标志着藏医药学已经走上国际舞台,开始被世界广泛认同与尊重。建立并完善药品质量控制标准,加强临床验证与评价体系建设,探索符合藏医药特色的藏药注册管理策略,是当前藏药发展的迫切需求。本文基于藏医药特色与新药研发现状,针对注册监管中涉及藏成药、医院制剂等工作提出思考和建议,并对藏药新药临床研究进行了初步考量,希望能给藏药注册监管策略优化提供参考,并得到有关

管理部门的重视和实施,从而推动民族药事业的发展。

**[致谢]** 本文写作期间得到王国强教授和赵军宁研究员的悉心指导。

### [参考文献]

- [1] 占堆,多吉次仁,梅之南.藏医学发展简史[J].医药导报,2019,38(4):456.
- [2] 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL].(2020-01-22)[2020-05-05].[http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5512563.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm).
- [3] 中药注册分类及申报资料要求(国家药品监督管理局2020年第68号)[EB/OL].(2020-09-28)[2020-05-05].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [4] 代云云,谢晓蓉,王茂鹤,等.我国四大民族医药体系概述[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1522.
- [5] 杨卓玛.藏医药特色浅议[J].西部中医药,2014,27(4):54.
- [6] 吕剑涛,王昭霞,唐学玺.藏医药理论及用药特点[J].中华中医药学刊,2008,26(1):170.
- [7] 陈维武,孙利华.从知识价值链视角看藏药新药研发策略[J].中国新药杂志,2019,28(17):2049.
- [8] 李品峰,康馨元,杨小倩,等.藏医药的发展及动物源药材的研究进展[J].吉林中医药,2018,38(11):1299.
- [9] 杨文娟,聂佳,俞佳,等.南派藏医药的主要学术特色探析[J].时珍国医国药,2016,27(7):1683.
- [10] 仁真旺甲,何青秀,苏锦松,等.多基原藏药“唐冲”名称、品种、药性和植物亲缘关系相关性考证研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(10):3681.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2010.
- [12] 阿萍,尼玛潘多,次旦多吉.西藏自治区藏药质量标准调研报告[J].中国药事,2015,29(12):1267.
- [13] 骆桂法,杨凤梅,刘海青,等.青海省藏药质量标准调研报告[J].中国药事,2015,29(12):1272.
- [14] 热增才旦,热毛先,周加本,等.佐太及其主要辅料中无机元素分析[J].中成药,2021,43(5):1253.
- [15] 强巴次仁,娜珍.浅谈藏药制剂的监管和不良反应监测的重要性[J].中国民族医药杂志,2011,17(6):28.
- [16] 童丽,热增才旦,李文渊,等.藏药新药研究开发的战略思考[J].时珍国医国药,2011,22(5):1238.
- [17] 唐健元.关于中药注册分类的思考和建设[J].中国中药杂志,2020,45(16):4004.
- [18] 仁真旺甲,文成当智,何青秀,等.《藏药晶镜本草》植物类藏药资源及其特点[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(4):163.
- [19] 高云娟,赵旭,柏兆方,等.基于间接毒性认知的中药安全风险防控[J].中国药物警戒,2021,18(11):1004.
- [20] WANG JB, ZHAO HP, ZHAO YL, et al. Hepatotoxicity or hepatoprotection Pattern recognition for the paradoxical effect of the Chinese herb *Rheum palmatum* L. in treating rat liver injury[J]. PLoS ONE, 2011;6(9):e24498.
- [21] 沈娟,唐于平,李淑娇,等.基于因子分析的甘遂-甘草反药组合量-毒关系研究[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1531.
- [22] 纪美琳,许瑞,王梦,等.海藻、甘草单用及配伍不同比例对小鼠急性毒性的影响[J].南京中医药大学学报,2012,28(5):452.
- [23] 瞿礼萍,唐健元,张磊,等.我国中药注册分类的历史演变、现状与问题[J].中国中药杂志,2022,47(02):562.
- [24] 艾彦伶,唐健元,周刚,等.对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考[J].中国中药杂志,2022,47(4):1120.
- [25] 瞿礼萍,曾洁,黄倩倩,等.藏药 Padma Circosan 胶囊对复方中药产品欧盟简化注册的启示[J].中草药,2019,50(18):4511.
- [26] 曾德金.守正创新用科学数据诠释新时代藏医药[N].经济参考报.2021-12-22(006).